

Roche Oy:n kommentti Fimean 8.12.2017 julkaisemaan arviointiraporttiin atetsolitsumabin hoidollisesta ja taloudellisesta arvosta ei-pienisoluisen keuhkosyövän toisen linjan hoidossa

Fimea on arvioinut atetsolitsumabin hoidollista ja taloudellista arvoa ei-pienisoluisen keuhkosyövän toisen linjan hoidossa noudattaen Fimean uusien sairaalalääkkeiden nopean arvioinnin prosessia.

Roche Oy haluaa kiinnittää huomion kahteen arviointijulkaisun kohtaan:

1. Mediaanin käytön rajoitteet lääkkeen hoidollisen ja taloudellisen arvon arvioinnissa

Syövän hoidossa käytettävien immunologisten lääkkeiden arviointiin liittyy lääkearviointiviranomaisenkin (EMA, European Medicines Agency) tunnistamia haasteita, joita on käsitelty mm. EMA ja CDDF:n (Cancer Drug Development Forum) järjestämässä kokouksessa (EMA 2016). Lääkkeiden tehoeron mittarina perinteisesti käytetty kokonaiselinajan (overall survival, OS) mediaani, jossa huomioidaan ensimmäinen 50 % päätetapahtumista ja oletetaan tapahtumien ilmaantumisen olevan vakio ajan suhteen, ei riitä huomioimaan hoidollista arvoa ja tehoeroa koko potilasjoukossa (Davies ym. 2012, Dehbi ym. 2017, Mick&Chen 2015). Lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arvioinnissa tulisi huomioida kaikki merkitykselliset muutokset hoitojen aiheuttamissa kustannuksissa ja niillä aikaansaataavissa terveyshyödyissä.

Arvioidessaan atetsolitsumabin potilaskohtaista kustannusta Fimea on huomoinut myyntiluvan haltijan toimittaman hoidon keston keskiarvon, joka on arvioitu mallintamalla kliinisen tutkimuksen (OAK) "time to treatment discontinuation" -datasta. Jotta voidaan huomioida hoidon kesto koko tutkimuspopulaatiossa, on hoidon keston keskiarvon arvioiminen mallintamalla välttämätöntä, koska osa tutkimukseen osallistuneista potilaista sai primaarituloksia analysoitaessa (data cutoff date) edelleen hoitoa ja hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen tai sietämättömään haittaan asti. Atetsolitsumabihoidon keston mediaani oli OAK-tutkimuksessa 3,4 kk ja mallintamalla datasta arvioitu keskiarvo oli noin 8 kk. Merkittävä ero oli seurausta siitä, että osa OAK-tutkimukseen osallistuneista atetsolitsumabipotilaista sai huomattavan pitkäkestoisen vasteen, mitä ei voida havaita mediaanituloksista.

Myös atetsolitsumabihoidon hoidollisen arvon arvioinnissa tulisi huomioida tulokset koko tutkimuspopulaatiossa, mikä ei ole mahdollista ainoastaan elinajan mediaaneja tarkastelemalla. Hoidon keston ohella myös kokonaiselinajassa oli OAK-tutkimuksen mediaanituloksissa ja Fimealle toimitetuissa mallinnetuissa keskiarvoissa merkittävä ero. Fimea ei huomoinut myyntiluvan haltijan toimittamaa kokonaiselinajan keskiarvoa hoidollisen arvon arvioinnissa. OAK-tutkimuksessa kokonaiselinajan mediaani atetsolitsumabiryhmän potilailla oli 13,8 kk, kun mallintamalla arvioitu kokonaiselinajan keskiarvo oli atetsolitsumabiryhmän potilailla noin 27 kk.

Mikäli mallinnettu keskiarvo huomioidaan hoidon keston osalta arvioitaessa lääkehoidon kustannuksia, tulisi se yhdenmukaisuuden vuoksi huomioida myös arvioitaessa hoidolla saavutettavia hyötyjä.

2. Immunoterapioiden epäsuoran vertailun rajoitteista

Suhteellisen tehon arvioimiseksi Fimea on verrannut epäsuorasti atetsolitsumabin tehoa PD-1-estäjien nivolumabin ja pembrolitsumabin tehoon käyttäen Bucherin menetelmää (Bucher ym.

1997), jossa verrataan mediaanitulosten suhteellisia eroja satunnaistamisen vaikutus säilyttäen. Epäsuoraan vertailuun liittyy kuitenkin Fimean listaamien rajoitteiden lisäksi Bucherin menetelmään liittyviä rajoitteita. Menetelmä ei mm. huomioi sitä Fimean toisaalla raportissa esille tuomaa asiaa, että OAK-tutkimuksessa dosetakselia saaneiden potilaiden ryhmässä 17 % sai tutkimuslääkityksen jälkeisenä hoitona immunoterapiaa (yleisimmin nivolumabia). Nykystandardeja vastaavasta tutkimusasetelmasta johtuen atetsolitsumabihoidon tehoero dosetakseliin on OAK-tutkimuksessa kokonaiselinajan osalta sekoittunut edellä mainitun ns. "cross-over"-ilmiön vuoksi. Nivolumabi- ja pembrolitsumabihoitojen tutkimuksissa verrokkiryhmän potilaat eivät saaneet vastaavissa määrin immunoterapiaa dosetakselihoitoon jälkeen. Käytetty epäsuoran vertailun menetelmä ei huomioi vertailtavien tutkimusten sekoittavia tekijöitä, mikä lisää esitettyjen tulosten epäluotettavuutta.

Roche Oy kiittää arvioinnista ja haluaa jatkossakin toimia yhteistyössä Suomen lääkealan toimijoiden ja lääkearvioinnista vastaavien tahojen kanssa, jotta uudet innovatiiviset ja potilaan hoitoa merkittävästi parantavat lääkkeet saadaan niitä tarvitsevien potilaiden käyttöön taloudellisesti kestäväällä tavalla.

Roche Oy:n puolesta:

Nina Isonen-Sjölund
Market Access Director
Roche Oy
Klovinpellontie 3, 02180 Espoo
nina.isonen-sjolund@roche.com

Lähteet:

Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE. *The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol* 1997;50:683–91.

Dehbi HM, Royston P, Hackshaw A. *Life expectancy difference and life expectancy ratio: two measures of treatment effects in randomised trials with non-proportional hazards. BMJ* 2017;357:j2250.

Davies A, Briggs A, Schneider J. *The Ends Justify the Mean: Outcome Measures for Estimating the Value of New Cancer Therapies. Health Outcomes Research in Medicine* 2012;3:e25-e36.

EMA 2016. Workshop on the challenges for the approval of anti-cancer immunotherapeutic drugs. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2015/12/event_detail_001244.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3

Mick R, Chen TT. *Statistical challenges in the design of late-stage cancer immunotherapy studies. Cancer Immunol Res* 2015;3:1292-8.